

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-262071  
(43)Date of publication of application : 20.09.1994

(51)Int.CI. B01J 20/26  
B01D 15/08  
C08F 2/00  
C08F 2/44  
C08F 20/56  
C08J 9/40  
C08L101/00  
G01N 30/48

(21)Application number : 05-052280  
(22)Date of filing : 12.03.1993

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP  
(72)Inventor : HOSOYA KEN

### (54) NEW RESIN FOR SEPARATION AND ITS PREPARATION

#### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide a resin for separation which shows a significant change in its separation properties according to temperature and enables separation even when such separation is difficult only with a separation agent, by changing temperature.

**CONSTITUTION:** The subject preparation method of new resin for separation comprises preparing resin for separation and resin which consists of poly-N-isopropylacrylamide supported on a porous polymerization particle by impregnating an organic polymerization particle with a vinyl monomer containing 25wt.% to 100wt.% of crosslinkable polyvinyl monomer, a radical polymerization initiator and pore-generating solvent, then suspending the particle in a water medium and adding N-isopropylacrylamide and a water-soluble polymerization initiator to the suspension during ongoing polymerization reaction.

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The resin for separation with which a porous polymer particle comes to support a Poly N-isopropyl acrylamide.

[Claim 2] The manufacture method of the resin for separation according to claim 1 characterized by suspending this particle to an aquosity medium and adding N-isopropyl acrylamide and a water-soluble polymerization initiator to this suspension after the temperature up of this suspension, and during polymerization-reaction continuation after sinking in the vinyl monomer, radical polymerization initiator, and porosity-ized solvent which contain a cross-linking polyvinyl monomer in an organic polymer particle 100% of the weight from 25 % of the weight.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention is useful as the bulking agent for liquid chromatography, the various resins for separation, an adsorbent, etc., and relates to the resin for separation from which the separation property changes especially with temperature a lot, and its manufacture method.

[0002]

[Description of the Prior Art] The resin for separation from which the separation property changes with temperature changes a lot is not known conventionally.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention aims at offering the method of manufacturing this resin for the resin for separation and it which have the new property that the separation property changes with temperature by the simple method.

[0004]

[Means for Solving the Problem] That is, this invention makes the summary the resin for separation with which a porous polymer particle comes to support a Polly N-isopropyl acrylamide. Moreover, this particle is suspended to an aquosity medium and let the manufacture method of this resin for separation characterized by adding N-isopropyl acrylamide and a water-soluble polymerization initiator to this suspension after the temperature up of this suspension, and during polymerization-reaction continuation be the summary, after sinking in the vinyl monomer, radical polymerization initiator, and porosity-ized solvent which contain a cross-linking polyvinyl monomer in an organic polymer particle 100% of the weight from 25 % of the weight.

[0005] Hereafter, this invention is explained in detail. The resin of this invention is manufactured by the so-called seed polymerization method which sank in the vinyl monomer which contains a cross-linking vinyl monomer to a seed particle and to postpolymerize. That is, the organic polymer particle as a seed particle used by this invention can be manufactured by \*\*\*\* polymerizations generally known well, such as an emulsion polymerization, a soap free emulsion polymerization, a distributed polymerization, and a suspension polymerization. Especially, as compared with what was manufactured according to the suspension polymerization, the particle size distribution of the polymer particle obtained by the emulsion polymerization, the soap free emulsion polymerization, the distributed polymerization, etc. is narrowly desirable.

[0006] As composition of a seed particle, the polymer which consists of an aromatic monochrome vinyl monomer and/or an aliphatic monochrome vinyl monomer is suitable. Any of the copolymer of a homopolymer or two or more sorts of monomers are sufficient as these, and they may be copolymers with 1 or less % of the weight of a cross-linking polyvinyl monomer. Typically, the particle which consists of polystyrene or a polymethacrylic acid ester is desirable. The range of the size of a seed particle is 0.1-1000 micrometers, and it can be arbitrarily chosen according to the purpose.

[0007] and — as the cross-linking polyvinyl monomer into which the seed particle which consists of such an organic polymer particle is infiltrated — an aromatic polyvinyl monomer and an aliphatic polyvinyl monomer — suitable — as an aromatic polyvinyl monomer — a divinylbenzene — moreover, as an aliphatic polyvinyl monomer, poly (meta) acrylate and the alkylene poly (meta) acrylamide of polyhydric alcohol are desirable As the example, ethylene GURIKORUJI (meta) acrylate, polyethylene GURIKORUJI (meta) acrylate, GURISERORUJI (meta) acrylate, TORIMECHI roll pro pantry (meta) acrylate, tetrapod hydroxy BUTANJI (meta) acrylate, a methylene screw acrylamide, etc. are mentioned. The mixture of a monochrome vinyl monomer and a polyvinyl monomer is infiltrated.

[0008] As vinyl monomers other than a cross-linking polyvinyl monomer, it is a monochrome vinyl monomer and an aromatic monochrome vinyl monomer and an aliphatic monochrome vinyl monomer are used as this monochrome vinyl monomer. As an aromatic monochrome vinyl monomer, carboxylic-acid vinyls, such as styrene derivatives, such as styrene, t-butoxy cull BONIRUSUCHIREN, ethyl styrene, and halo alkyl styrene, a benzoic-acid vinyl, and a p-t-butyl benzoic-acid vinyl, etc. are desirable. Moreover, as an aliphatic monochrome vinyl monomer, a monochrome unsaturated carboxylic acid, a monochrome unsaturation carboxylate, an acrylamide derivative, etc. are desirable, and alkyl (meta) acrylate, such as methyl (meta) acrylate and benzyl (meta) acrylate, glycidyl (meta) acrylate, glycerol monochrome (meta) acrylate, 2-hydroxyethyl (meta) acrylate, a cyclohexane-carboxylic-acid vinyl, a butanoic-acid vinyl, N-isopropyl acrylamide, etc. are mentioned as the example.

[0009] Moreover, the amount of these vinyls monomer is suitably chosen in consideration of the size of the particle made into the size and the purpose of the seed particle to be used. From 25 % of the weight, the amount of the cross-linking polyvinyl monomer in the vinyl monomer into which a polymer particle is infiltrated is 100 % of the weight, and is 100 % of the weight from 40 % of the weight preferably.

[0010] As a porosity-ized solvent into which a seed particle is infiltrated, the aliphatic series which is the organic solvent which promotes porosity-ization of the particle which acts as a phase separation agent and is generated or aromatic hydrocarbons, ester, ketones, alcohols, and ether are mentioned at the time of a seed polymerization. as such an organic solvent, toluene, a xylene, a cyclohexane, an octane, butyl acetate, a dimethyl phthalate, dibutyl phthalate, a methyl ethyl ketone, a methyl isobutyl ketone, dibutyl ether, 1-hexanol, 2-octanol, a decanol, a cyclohexanol, etc. are mentioned, for example, and these are independent — or it is mixed and used In order to make the pore front face especially formed of porosity-ization support a Polly N-isopropyl acrylamide efficiently, a porosity-ized solvent with the solubility of the Polly N-isopropyl acrylamide which is the polymer higher than the

solubility of N-isopropyl acrylamide which is the monomer added later is desirable on it, and can mention a cyclohexanol to it as an example.

[0011] The radical polymerization initiator at the time of a seed polymerization has desirable azo system initiators, such as peroxide system initiators, such as a benzoyl peroxide and butylperoxy hexanoate, an azobisisobutyronitrile, and azobisiso valeronitrile. Before the temperature up of these polymerization initiators is carried out to polymerization temperature for a seed polymerization start, they sink into a seed particle. It dissolves in a vinyl monomer or a porosity-ized solvent, and, simultaneously with sinking [ of a vinyl monomer ] in, performs sinking [ of a polymerization initiator ] in before and behind it.

[0012] Moreover, in case a vinyl monomer, a porosity-ized solvent, and a radical polymerization initiator are infiltrated into a seed particle, it is desirable, and if needed, compatibility diluting with a high solvent to a seed particle by the case, and also making it sink in can dissolve a polymerization initiator in this solvent, and it can also be added. As such a solvent, halogenated hydrocarbons, such as water miscibility low boiling point solvents, such as alcohol, an acetone, a tetrahydrofuran, and a dioxane, and a dichloroethane, a methylene chloride, etc. are mentioned. Although these function as a solvent which promotes sinking in, before it carries out the temperature up of after sinking in to polymerization temperature and it starts a seed polymerization, it is desirable to carry out reduced pressure distilling off.

[0013] In this invention, after hypertrophying a seed particle using a vinyl monomer, a porosity-ized solvent, a radical polymerization initiator, etc. in this way, a suspension polymerization is performed in an aquosity medium. To an aquosity medium, since the seed particle to which it sank into and the vinyl monomer, the porosity-ized solvent, the polymerization initiator, etc. \*\*\*\*\*ed prevents condensation, deformation, and welding during a seed polymerization and increases the distributed stability, a distributed stabilizer is contained. Synthetic macromolecules, such as a surfactant of an anion system well-known as this distributed stabilizer and a Nonion system and a polyvinyl pyrrolidone, polyethyleneimine, and a vinyl alcohol-vinyl acetate copolymer, are suitable, and a vinyl alcohol-vinyl acetate copolymer is especially desirable. Especially, especially the vinyl alcohol-vinyl acetate copolymer of comparison-low molecular weight the polymerization degree of whose is before and after 500 is desirable.

[0014] In this invention, the addition of N-isopropyl acrylamide added by polymerization temperature after a temperature up and during polymerization-reaction continuation is 1 - 30 % of the weight to the vinyl monomer beforehand infiltrated in advance of a seed polymerization, and is 2 - 20 % of the weight preferably. After it carries out the temperature up of the addition time of N-isopropyl acrylamide to predetermined polymerization temperature and it starts a seed polymerization, in 0.5 - 12 hours, preferably, it bundles up or divides and 1 - 6 hours adds it. When dividing and adding, the method of adding every 10 - 60 minutes is desirable. It adds as it is, or it dilutes with a water-soluble organic solvent, and N-isopropyl acrylamide is added. Moreover, a water-soluble polymerization initiator, for example, potassium persulfate, is added to a water medium simultaneously with addition of N-isopropyl acrylamide. Although the polymerization temperature of a seed polymerization is based also on the kind of polymerization initiator to be used, 50 degrees C - 80 degrees C are desirable. The half-life order of a polymerization initiator or more than it of the polymerization time of a seed polymerization is desirable, for example, 3 hours - its 48 hours are desirable.

[0015] When not using the water-soluble organic solvent which dissolves the water-soluble polymerization initiator added with the above-mentioned N-isopropyl acrylamide as a water medium in a seed polymerization if needed besides water and a distributed stabilizer, and them, and a water-soluble polymerization initiator, an underwater polymerization inhibitor is contained. In this invention, although a general seed polymerization method is applicable in making into a seed particle the 0.1-1.5-micrometer polymer particle manufactured by the emulsion-polymerization method or the soap free emulsion-polymerization method the way (J. -- Ugelstad et al. --) the particle diameter to about 100 micrometers can manufacture a uniform porosity particle by carrying out a seed polymerization after performing primary swelling by the swelling assistant first Makromolekulare Chemie -- 1979 [ 737-page ] are used suitably the 80th volume

[0016] Moreover, the 1-10-micrometer polymer particle manufactured by the distributed polymerization is made into a seed particle, and the method (for example, JP,64-26617,A) of carrying out a seed polymerization can also be applied. In this invention, the resin of desired porosity is obtained after a polymerization conclusion also by removing a part or all of a polymer of the seed particle origin by washing using the good solvent of the organic polymer particle used as a seed particle.

[0017] as the average pore radius in the dryness measured by the BET adsorption method as desirable pore physical properties of the porous polymer particle obtained by this invention method -- 10-6000A -- desirable -- 20-2000A -- it is -- as pore volume -- 0.2 - 1.8 ml/g -- desirable -- 0.4 - 1.2 ml/g -- it is -- as a pore surface area -- 1-2000m<sup>2</sup>/g -- it is 5-1500m<sup>2</sup>/g preferably

[0018] Although it is verifiable simple with change of weight increase or clear physical properties, it can be checked still more analytically by measurement of elemental analysis or an infrared absorption spectrum that the Polly N-isopropyl acrylamide has been introduced into the particle pore front face by this invention method. Although the resin for separation of this invention works as an interaction point with the matter which the Polly N-isopropyl acrylamide on the front face of a resin separates Although the retention volume ratio (k') of the matter A for separation and the ratio (k'/k'') of the retention volume ratio (k'') of Matter B hardly change even if it is thought that this point of application changes with temperature changes, therefore temperature changes in the case of the conventional resin In the case of the resin of this invention, change of this ratio (k'/k'') is large. Therefore, for example, at the time of low temperature, it can be told to the resin of this invention by the temperature change that that the adsorption property by temperature, like separation of the matter which was not able to be separated becomes possible in the time of an elevated temperature changes etc. is the resin for separation which has temperature responsibility.

[0019]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention, this invention is not limited at all from these examples.

[0020] 0.27g of sodium chlorides was dissolved in 300ml (what cooled it further after boiling ultrapure water, carrying out bubbling of the argon) of manufacture water of an example 1(1) polystyrene kind particle, and styrene 5ml which carried out distillation refining was added to this. The container was sealed, after carrying out bubbling of the argon for 20 more minutes and replacing the inside of a reaction container, stirring these gently by the mechanical stirrer in a room temperature. The temperature of a container was raised to 75 degrees C, and agitating speed was

simultaneously gathered to 350rpm. After maintaining this state for 30 minutes, 0.21g of potassium persulfate dissolved in 27.8ml of water was added, and the polymerization was started. It was begun in about 20 minutes to emulsify the solution which was transparency at first. After adding 5 moreml styrene after [ of a polymerization start ] 30 minutes, the whole quantity added until the styrene which finally added 5ml styrene for every hour was set to 40ml. Polymerization time was after [ initiator addition ] 22.5 hours. Centrifugal separation of the emulsified liquid after a polymerization was carried out similarly [ after removing a solid roughly, having thrown away the centrifugal separation (4500rpm for 30 minutes) back supernatant, adding water and distributing a particle again ], and it removed the supernatant. This operation was repeated until the supernatant became transparent completely. After distributing water, when the particle was again observed with the optical microscope, the particle diameter has checked that about 1-micrometer polystyrene bead with very high (a particle size distribution is narrow) mono dispersion nature was obtained. The yield based on the weight of a polystyrene particle was 65%, and the concentration of the water dispersion of the polystyrene particle finally prepared was 9.5 % of the weight. This particle-diameter mono dispersion polystyrene particle distribution liquid was used for future seed polymerizations as a seed particle.

[0021] (2) 0.085g of benzoyl peroxides was dissolved in 0.95ml of primary swelling dibutyl phthalate by the swelling assistant, 0.04g of sodium dodecyl sulfates and 10ml of water were added to this, and fine distribution liquid was prepared under ice-cooling using the ultrasonic generator. Thus, the swelling assistant was infiltrated into the seed particle, stirring gently the water dispersion (9.5 % of the weight) of the polystyrene kind particle prepared above (1) in the prepared fine distribution liquid of a swelling assistant at 1.4ml, in addition a room temperature (a magnetic stirrer, 125rpm). Although the swelling conclusion of this stage was checked with the optical microscope, it ended completely [ 2 to 4 hours ].

[0022] (3) Manufacture cyclohexanol 10ml of a temperature responsibility polymer particle and ethylene glycol dimethacrylate 9ml (9.54g) were added to what dissolved polyvinyl alcohol (polymerization-degree 500, 89% of degrees of saponification) 1.92g in 90ml of water. In addition to the primary swelling particle which used the ultrasonic generator for the bottom of ice-cooling, prepared fine distribution liquid, and prepared this in the above (2), fine distribution liquid was infiltrated into the swelling particle, stirring gently at a room temperature similarly (an end and this operation are called secondary swelling in 1 hour). (125rpm) Bubbling of the argon was carried out for 20 minutes at the room temperature, having moved the suspension which secondary swelling ended to the 200ml separable flask, and stirring it gently. After sealing a container, temperature was raised to 80 degrees C and the seed polymerization was started. When 1 hour passed after the polymerization start, N-isopropyl acrylamide ("NIPAM" is called hereafter) 1g and 0.01g of potassium persulfate were added in the polymerization container with the solid-state. The polymerization was performed for further 20 hours, stirring. The generation of an aggregated particle which consists of an N-isopropyl acrylamide in this process was not accepted. After the polymerization end, 200ml of water was filled with suspension, and after it shook until the particle distributed uniformly by the ultrasonic generator, it carried out overnight gentle placement at the room temperature. The supernatant was thrown away after it put after having added methanol 200ml after throwing away a supernatant, and distributing a particle again by the ultrasonic generator similarly, and the particle sedimented completely. After repeating this operation twice by two times and the tetrahydrofuran further with a methanol, the particle was filtered by the microfilter (Sumitomo Electric Industries Fluoropore, FP-200), and the weight was found after making it dry at a room temperature. The weight of the obtained particle was 10.2g and the yield computed based on the used monomer was 98%. the content of each element by elemental analysis — carbon: — it is 59.04%, hydrogen:7.27%, and nitrogen:0.86%, and it is thought almost quantitatively also from generation of an aggregated particle not being accepted that NIPAM was incorporated in the particle By measurement by the BET adsorption method, the porosity physical properties of a particle were [ml / 0.47 //g / in pore surface-area 450m<sup>2</sup>/g and pore volume ].

[0023] The column for liquid chromatography with a bore [ of 4.6mm ] and a length of 150mm was filled up with the obtained particle, and the retention volume ratio (k') of benzene and amyl benzene was measured by part for 0.8ml/of the rates of flow by making acetonitrile solution into an eluate 60%. The result was shown in the 1st table. Although the retention volume ratio of benzene hardly changed at 30 degrees C and 50 degrees C, as for amyl benzene, it turns out that the retention volume ratio is falling at the elevated temperature, and selectivity changes with temperature.

[0024] On the other hand, further, the 0.02M phosphate buffer solution / acetonitrile mixed liquor containing the sodium sulfate of 0.1M (capacity-factor =8:2, pH 7) were made into the eluate, and separation of the barbital (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, molecular weight 184) which is a low-molecular medicine, a tolbutamide (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S, molecular weight 256), and the furosemide (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl, molecular weight 331) was performed. The ultraviolet-rays spectrometry machine (wavelength of 250nm) performed detection. The chromatogram of this result is shown in drawing 1 (30 degrees C) and drawing 2 (50 degrees C). This result showed that separation of a tolbutamide with difficult separation and the furosemide could carry out at 50 degrees C at 30 degrees C.

[0025]

[Table 1]

第1表

カラム充填剤	ベンゼンのk'		アミルベンゼンのk'	
	30℃	50℃	30℃	50℃
実施例1	1. 28	1. 29	3. 44	3. 01
比較例1	1. 64	1. 28	4. 45	3. 41

$k' = (T_1 - T_0) / T_0 T_1$ : Time required from pouring of the sample (here benzene or amyl benzene) injected into the column to elution (it is called the holding time)

$T_0$ : It is the time required from pouring at the time of injecting into a column the matter with which a bulking agent does not interact to elution, and measured using the uracil in this case.

[0026] Except not adding example of comparison 1NIPAM, the seed polymerization was performed completely like the example 1, and the porosity particle was obtained. The column for liquid chromatography with a bore [ of 4.6mm ] and a length of 150mm was filled up with the obtained particle, and the retention volume ratio ( $k'$ ) of benzene and amyl benzene was measured by part for 0.8ml of the rates of flow by making acetonitrile solution into an eluate 60%. The result was shown in the 1st table. Both benzene and amyl benzene became the inclination for a retention volume ratio to become small at an elevated temperature, and there was no change of selectivity by temperature.

[0027]

[Effect of the Invention] In the conventional separating medium, this invention offers the impossible resin for separation which can change the separation property with temperature a lot, and offers the resin for separation which enables the separation by changing temperature to difficult separation at a single separating medium.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is drawing showing the chromatogram at the time of separating a low-molecular medicine (a barbital, a tolbutamide, furosemide) at 30 degrees C using the resin for separation of the example 1 of this invention, and a vertical axis expresses an absorbance and a horizontal axis expresses time (minute), respectively.

[Drawing 2] It is drawing showing the chromatogram at the time of separating a low-molecular medicine (a barbital, a tolbutamide, furosemide) at 50 degrees C using the resin for separation of the example 1 of this invention, and a vertical axis expresses an absorbance and a horizontal axis expresses time (minute), respectively.

[Description of Notations]

1: A barbital, 2:tolbutamide, 3 : furosemide

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-262071

(43)公開日 平成6年(1994)9月20日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 01 J 20/26	Z	7202-4G		
B 01 D 15/08				
C 08 F 2/00	MA J	7442-4 J		
2/44	MCS	7442-4 J		
20/56	MNC	7242-4 J		

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全6頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-52280	(71)出願人	000005968 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(22)出願日	平成5年(1993)3月12日	(72)発明者	細矢 勝 京都府京都市伏見区奉行前町官有地桃山台 同宿舎142号

(74)代理人 弁理士 長谷川 曜司

(54)【発明の名称】 新規な分離用樹脂及びその製造方法

(57)【要約】

【構成】 ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが多孔性重合体粒子に担持されてなる分離用樹脂及び該樹脂を有機重合体粒子に、架橋性ポリビニル単量体を25重量%から100重量%含むビニル単量体、ラジカル重合開始剤および多孔質化溶媒を含浸した後、該粒子を水性媒体に懸濁し、該懸濁液の昇温後、かつ重合反応継続中にN-イソプロピルアクリルアミドと水溶性重合開始剤を該懸濁液に添加することにより製造する方法。

【効果】 本発明は、従来の分離剤では不可能であった、温度によりその分離特性を大きく変化できる分離用樹脂を提供するものであり、単一の分離剤では困難な分離に対し、温度を変化させることによりその分離を可能にできる分離用樹脂を提供するものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが多孔性重合体粒子に担持されてなる分離用樹脂。

【請求項2】 有機重合体粒子に、架橋性ポリビニル単量体を25重量%から100重量%含むビニル単量体、ラジカル重合開始剤および多孔質化溶媒を含浸した後、該粒子を水性媒体に懸濁し、該懸濁液の昇温後、かつ重合反応継続中にN-イソプロピルアクリルアミドと水溶性重合開始剤を該懸濁液に添加することを特徴とする請求項1に記載の分離用樹脂の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、液体クロマトグラフィー用充填剤、各種分離用樹脂、吸着剤等として有用であり、特に温度によりその分離特性が大きく変化する分離用樹脂及びその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 温度変化によりその分離特性が大きく変化する分離用樹脂は、従来知られていない。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、温度によりその分離特性が変化するという新規な特性を有する分離用樹脂及びそれを簡便な方法により該樹脂を製造する方法を提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 即ち、本発明は、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが多孔性重合体粒子に担持されてなる分離用樹脂をその要旨とする。また、有機重合体粒子に、架橋性ポリビニル単量体を25重量%から100重量%含むビニル単量体、ラジカル重合開始剤および多孔質化溶媒を含浸した後、該粒子を水性媒体に懸濁し、該懸濁液の昇温後、かつ重合反応継続中にN-イソプロピルアクリルアミドと水溶性重合開始剤を該懸濁液に添加することを特徴とする該分離用樹脂の製造方法をその要旨とする。

【0005】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の樹脂は、種粒子に架橋性ビニル単量体を含有するビニル単量体を含浸した後重合する所謂シード重合法により製造される。すなわち、本発明で用いられる種粒子としての有機重合体粒子は乳化重合、ソープフリー乳化重合、分散重合、懸濁重合等の一般に良く知られた造球重合により製造できる。中でも、乳化重合、ソープフリー乳化重合、分散重合等で得られる重合体粒子は懸濁重合により製造されたものに比較しその粒子径分布が狭く好ましい。

【0006】 種粒子の組成としては、芳香族モノビニル単量体および/または脂肪族モノビニル単量体からなる重合体が好適である。これらは単独重合体もしくは2種以上の単量体の共重合体の何れでも良く、1重量%以下の架橋性ポリビニル単量体との共重合体であっても良

い。代表的には、ポリスチレンもしくはポリメタクリル酸エステルからなる粒子が好ましい。種粒子の大きさは0.1~1000μmの範囲で、目的に応じ任意に選ぶことができる。

【0007】 そしてこのような有機重合体粒子からなる種粒子に含浸させる架橋性ポリビニル単量体としては、芳香族ポリビニル単量体、脂肪族ポリビニル単量体が好適であり、芳香族ポリビニル単量体としては、ジビニルベンゼンが、また、脂肪族ポリビニル単量体としては多

10 倍アルコールのポリ(メタ)アクリレートやアルキレンポリ(メタ)アクリルアミドが好ましい。その一例として、エチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ポリエチレングリコールジ(メタ)アクリレート、グリセロールジ(メタ)アクリレート、トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレート、テトラヒドロキシブタンジ(メタ)アクリレート、メチレンビスアクリルアミド等が挙げられる。モノビニル単量体およびポリビニル単量体の混合物を含浸させる。

【0008】 架橋性ポリビニル単量体以外のビニル単量体としては、モノビニル単量体であり、該モノビニル単量体としては、芳香族モノビニル単量体、脂肪族モノビニル単量体が使用される。芳香族モノビニル単量体としては、スチレン、t-ブロキシカルボニルスチレン、エチルスチレン、ハロアルキルスチレン等のスチレン誘導体、安息香酸ビニル、p-t-ブチル安息香酸ビニル等のカルボン酸ビニル等が好ましい。また、脂肪族モノビニル単量体としては、モノ不飽和カルボン酸、モノ不飽和カルボン酸エステル、アクリルアミド誘導体等が好ましく、その一例としてメチル(メタ)アクリレート、ベ

20 ジル(メタ)アクリレート等のアルキル(メタ)アクリレート、グリシジル(メタ)アクリレート、グリセロールモノ(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、シクロヘキサンカルボン酸ビニル、ブタン酸ビニル、N-イソプロピルアクリルアミド等が挙げられる。

【0009】 また、これらビニル単量体の量は使用する種粒子の大きさと目的とする粒子の大きさを考慮して適宜選択される。重合体粒子に含浸させるビニル単量体中の架橋性ポリビニル単量体の量は25重量%から100重量%であり、好ましくは40重量%から100重量%である。

【0010】 種粒子に含浸させる多孔質化溶媒としては、シード重合時に相分離剤として作用し、生成する粒子の多孔質化を促進する有機溶媒である脂肪族あるいは芳香族炭化水素類、エステル類、ケトン類、アルコール類、エーテル類が挙げられる。このような有機溶媒としては、例えはトルエン、キシレン、シクロヘキサン、オクタン、酢酸ブチル、フタル酸ジメチル、フタル酸ジブチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジブチルエーテル、1-ヘキサノール、2-オクタノ-

ル、デカノール、シクロヘキサノール等が挙げられ、これらは単独もしくは混合して使用する。特に、多孔質化により形成される細孔表面に、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドを効率よく担持させる為に、後で添加する単量体であるN-イソプロピルアクリルアミドの溶解度よりもその重合体であるポリ-N-イソプロピルアクリルアミドの溶解度が高い多孔質化溶媒が好ましく、一例としてシクロヘキサノールを挙げることができる。

【0011】シード重合時のラジカル重合開始剤は過酸化ベンゾイル、ブチルパーオキシヘキサノエート等の過酸化物系開始剤、アソビスイソブチロニトリル、アソビスイソバレロニトリル等のアゾ系開始剤が好ましい。これら重合開始剤は、シード重合開始の為に重合温度に昇温される前に種粒子に含浸する。重合開始剤の含浸はビニル単量体或いは多孔質化溶媒に溶解し、ビニル単量体の含浸と同時に、またはその前後で行う。

【0012】また、ビニル単量体、多孔質化溶媒、ラジカル重合開始剤を種粒子に含浸させる際に、場合により種粒子に対して親和性が高い溶媒で希釈し含浸させることも好ましく、必要に応じて、重合開始剤をこの溶媒に溶解し、添加することもできる。このような溶媒としては、アルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の水混和性低沸点溶媒やジクロロエタン、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素等が挙げられる。これらは含浸を促進する溶媒として機能するが、含浸後は重合温度に昇温してシード重合を開始する前に減圧留去することが好ましい。

【0013】本発明では、このようにビニル単量体、多孔質化溶媒、ラジカル重合開始剤等を用いて種粒子を肥大化させた後、水性媒体中で懸濁重合を行う。水性媒体には、ビニル単量体、多孔質化溶媒、重合開始剤等が含浸され肥大化した種粒子が、シード重合中に凝集、変形、融着することを防止し、その分散安定性を増す為に、分散安定剤を含有する。該分散安定剤としては公知のアニオン系、ノニオン系の界面活性剤、およびポリビニルピロリドン、ポリエチレンイミン、ビニルアルコール-酢酸ビニルコポリマー等の合成高分子が好適であり、特にビニルアルコール-酢酸ビニルコポリマーが好ましい。中でも、その重合度が500前後である比較的低分子量のビニルアルコール-酢酸ビニルコポリマーが特に好ましい。

【0014】本発明において、重合温度に昇温後、重合反応懸続中に添加されるN-イソプロピルアクリルアミドの添加量は、シード重合に先立ち予め含浸させるビニル単量体に対し1～30重量%であり、好ましくは2～20重量%である。N-イソプロピルアクリルアミドの添加時期は、所定の重合温度に昇温し、シード重合を開始した後、0.5～12時間の間、好ましくは1～6時間の間に、一括もしくは分割して添加する。分割して添加する場合は、例えば10～60分毎に添加する方法が

好ましい。N-イソプロピルアクリルアミドは、そのまま添加するか、もしくは水溶性有機溶媒で希釈して添加する。また、N-イソプロピルアクリルアミドの添加と同時に水溶性重合開始剤、例えば過硫酸カリウムを水性媒体に添加する。シード重合の重合温度は使用する重合開始剤の種類にもよるが、50℃～80℃が好ましい。シード重合の重合時間は、重合開始剤の半減期前後またはそれ以上が好ましく、例えば、3時間～48時間が好ましい。

10 【0015】シード重合における水性媒体としては、水および分散安定剤の他、必要に応じ、上記N-イソプロピルアクリルアミドと共に加えられる水溶性重合開始剤、それらを溶解する水溶性有機溶媒、また、水溶性重合開始剤を使用しない場合は、水中重合禁止剤が含まれる。本発明においては、一般的なシード重合方法が適用できるが、乳化重合法またはソープフリー乳化重合法で製造された0.1～1.5μmの重合体粒子を種粒子とする場合には、まず膨潤助剤による一次膨潤を行った後、シード重合することにより100μm程度までの粒子径が均一な多孔質粒子が製造できる方法 (J. Ugelstadら、Makromolekulare Chemie、第80巻、737頁、1979年) が好適に用いられる。

【0016】また、分散重合により製造された1～10μmの重合体粒子を種粒子とし、シード重合する方法 (例えば特開昭64-26617号公報) も適用できる。本発明においては、重合完結後、種粒子として用いた有機重合体粒子の良溶媒を用いて洗浄することにより、種粒子由来の重合体の一部または全部を除去することによっても、所望の多孔度の樹脂が得られる。

【0017】本発明方法で得られる多孔性重合体粒子の好ましい細孔物性としては、BET法で測定した乾燥状態での平均細孔半径として、1.0～6000オングストローム、好ましくは2.0～2000オングストロームであり、細孔容積として0.2～1.8ml/g、好ましくは0.4～1.2ml/gであり、細孔表面積として1～2000m<sup>2</sup>/g、好ましくは5～1500m<sup>2</sup>/gである。

【0018】本発明方法により、粒子細孔表面にポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが導入されたことは、簡便には重量の増加や明らかな物性の変化により検証できるが、更に分析的には元素分析や赤外吸収スペクトルの測定により確認できる。本発明の分離用樹脂は、その樹脂表面のポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが分離する物質との相互作用点として働くが、この作用点が温度変化によって変化すると考えられ、そのため、従来の樹脂の場合は温度が変化しても分離対象の物質Aの保持容量比 (k') と物質Bの保持容量比 (k'') の比 (k' / k'') は殆ど変化しないが、本発明の樹脂の場合は、この比 (k' / k'') の変化が大きい。従って、

温度変化により、例えば、低温時には分離が不可能であった物質の分離が高温時で可能となる等の温度による吸着特性が変化するなど本発明の樹脂には温度応答性を有する分離用樹脂であると言える。

## 【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれら実施例より何ら限定されるものではない。

## 【0020】実施例1

## (1) ポリスチレン種粒子の調製

水（超純水を更にアルゴンをバーリングしながら沸騰させた後、冷却したもの）300m1に塩化ナトリウム0.27gを溶解させ、これに蒸留精製したスチレン5m1を加えた。これらを室温においてメカニカルスターで緩やかに攪拌しながらさらに20分間アルゴンをバーリングし反応容器の中を置換した後、容器を密閉した。容器の温度を75°Cにあげ、同時に攪拌速度を350rpmにあげた。この状態を30分間保った後、水27.8m1に溶解させた過硫酸カリウム0.21gを加え重合を開始した。最初透明であった溶液は約20分で乳濁はじめた。重合開始から30分後さらに5m1のスチレンを加えた後、1時間毎に5m1のスチレンを、最終的に加えたスチレンが全量が40m1になるまで加えた。重合時間は開始剤添加後22.5時間であった。重合後の乳化液は大まかに固形物を取り除いた後、遠心分離（4500rpmで30分間）後上澄み液を捨て、水を加えて再度粒子を分散させた後同様に遠心分離し上澄み液を除去した。この操作を上澄み液が完全に透明になるまで繰り返した。再度、水に分散させた後、光学顕微鏡で粒子を観察したところ粒子径はほぼ1μmの極めて単分散性の高い（粒子径分布の狭い）ポリスチレンビーズが得られていることが確認できた。ポリスチレン粒子の重量を基とした収率は6.5%であり、最終的に調製したポリスチレン粒子の水分散液の濃度は9.5重量%であった。この粒子径単分散ポリスチレン粒子分散液を以後のシード重合に種粒子として使用した。

## 【0021】(2) 膨潤助剤による一次膨潤

フタル酸ジブチル0.95m1に過酸化ベンゾイル0.085gを溶解させ、これにドデシル硫酸ナトリウム0.04gおよび水10m1を加え、超音波発生器を用いて氷冷下に微分散液を調製した。このようにして調製した膨潤助剤の微分散液に上記（1）で調製したポリスチレン種粒子の水分散液（9.5重量%）を1.4m1加えて、室温で緩やかに攪拌（マグネチックスター、125rpm）しながら膨潤助剤を種粒子に含浸させた。この段階の膨潤完結は光学顕微鏡で確認したが、2時間から4時間の間に完全に終了した。

## 【0022】(3) 温度応答性ポリマー粒子の調製

シクロヘキサンオール10m1およびエチレングリコールジメタクリレート9m1（9.54g）をポリビニルアルコール（重合度500、けん化度8.9%）1.92g

を水90m1に溶解させたものに加えた。氷冷下に超音波発生器を用いて微分散液を調製し、これを上記（2）において調製した一次膨潤粒子に加え、同様に室温で緩やかに攪拌しながら（125rpm）微分散液を膨潤粒子に含浸させた（1時間で終了、この操作を二次膨潤と呼ぶ）。二次膨潤が終了した懸濁液を200m1のセパラブルフラスコに移し、緩やかに攪拌しながら室温でアルゴンを20分間バーリングした。容器を密閉したのち、温度を80°Cに上げてシード重合を開始した。重合開始後1時間経過した時点で、N-イソプロピルアクリルアミド（以下、「NIPAM」と称す）1gおよび過硫酸カリウム0.01gを固体のまま重合容器に添加した。攪拌しながら更に20時間重合を行った。この過程でのN-イソプロピルアクリルアミドからなる二次粒子の生成は認められなかった。重合終了後、懸濁液は水200m1に注ぎ入れ、超音波発生器で粒子が均一に分散するまで振とうした後、室温で一夜静置した。上澄み液を捨てた後、メタノール200m1を加え同様に超音波発生器で粒子を再度分散させた後、静置し粒子が完全に沈降した後、上澄み液を捨てた。この操作をメタノールで更に二回、テトラヒドロフランで二回繰り返した後ミクロフィルター（住友電工製Fluoropore、FP-200）で粒子をろ過し、室温で乾燥させた後、重量を求めた。得られた粒子の重量は10.2gであり、用いたモノマーを基に算出した収率は9.8%であった。元素分析による各元素の含率は炭素：59.04%、水素：7.27%、窒素：0.86%であり二次粒子の生成が認められないことからも、ほぼ定量的にNIPAMは粒子内に取り込まれたと考えられる。粒子の多孔度物性はBET法による測定により、細孔表面積450m<sup>2</sup>/g、細孔容積0.47m<sup>3</sup>/gであった。

【0023】得られた粒子を内径4.6mm、長さ150mmの液体クロマトグラフィー用カラムに充填し、60%アセトニトリル水溶液を溶離液として、流速0.8m1/分でベンゼンおよびアミルベンゼンの保持容量比（k'）を測定した。結果を第1表に示した。ベンゼンの保持容量比は30°Cと50°Cで殆ど変化しなかったが、アミルベンゼンは高温で保持容量比が低下しており、温度によって選択性が変化することがわかった。

【0024】一方更に、0.1Mの硫酸ナトリウムを含む0.02Mリン酸緩衝液/アセトニトリル混合液（容量比=8:2、pH7）を溶離液とし、低分子薬物であるバルビタール（C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、分子量184）、トルブタミド（C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S、分子量256）、フロセミド（C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SC<sub>1</sub>、分子量331）の分離を行った。検出は紫外線吸光度測定器（波長250nm）により行った。この結果のクロマトグラムを図1（30°C）と図2（50°C）に示す。この結果より、30°Cでは分離が困難なトルブタミドとフロセミドの分離が50°Cで行えることが分かった。

【0025】

\* \* 【表1】

第1表

カラム充填剤	ベンゼンのk'		アミルベンゼンのk'	
	80°C	50°C	80°C	50°C
実施例1	1.28	1.28	8.44	8.01
比較例1	1.64	1.28	4.46	3.41

$$k' = (T_1 - T_0) / T_0$$

T1: カラムに注入したサンプル（ここでは、ベンゼンもしくはアミルベンゼン）の注入から溶出まで要した時間（保持時間という）

T0: 充填剤が相互作用しない物質をカラムに注入した際の注入から溶出まで要する時間で、この場合ウラシルを用いて測定した。

## 【0026】比較例1

NIPAMを添加しない以外は、実施例1と全く同様にしてシード重合を行い、多孔質粒子を得た。得られた粒子を内径4.6 mm、長さ150 mmの液体クロマトグラフィー用カラムに充填し、60%アセトニトリル水溶液を溶離液として、流速0.8 ml/分でベンゼンおよびアミルベンゼンの保持容量比（k'）を測定した。結果を第1表に示した。ベンゼンおよびアミルベンゼンの何れも高温で保持容量比が小さくなる傾向となり、温度により選択性の変化はなかった。

## 【0027】

【発明の効果】本発明は、従来の分離剤では不可能であった、温度によりその分離特性を大きく変化できる分離用樹脂を提供するものであり、単一の分離剤では困難な分離に対し、温度を変化させることによりその分離を可能にできる分離用樹脂を提供するものである。

## 【図面の簡単な説明】

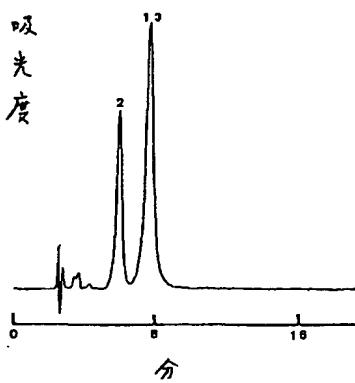
20 【図1】本発明の実施例1の分離用樹脂を用いて、低分子葉物（バルビタール、トルプタミド、フロセミド）の分離を30°Cで行った際のクロマトグラムを示す図であり、それぞれ、縦軸は吸光度、横軸は時間（分）を表す。

【図2】本発明の実施例1の分離用樹脂を用いて、低分子葉物（バルビタール、トルプタミド、フロセミド）の分離を50°Cで行った際のクロマトグラムを示す図であり、それぞれ、縦軸は吸光度、横軸は時間（分）を表す。

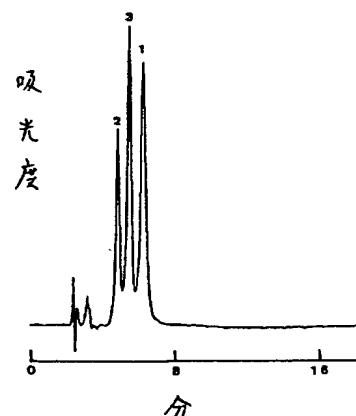
## 30 【符号の説明】

1:バルビタール、2:トルプタミド、3:フロセミド

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.5	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 J 9/40		7310-4 F		
C 0 8 L 101/00	L S Y	7242-4 J		
G 0 1 N 30/48	P	8310-2 J		